

## **Anemia aplástica: diagnóstico, fisiopatologia imune e abordagens terapêuticas.**

Aplastic anemia: diagnosis, immune pathophysiology and therapeutic approaches.

Ricardo Melo Brandão<sup>1</sup>

Luís Henrique Ferreira Silva<sup>2</sup>

Orientadora: Priscilla Vicente Moura Galvão Jatobá<sup>3</sup>

### **RESUMO**

**Introdução:** A anemia aplástica é uma síndrome rara, porém potencialmente fatal, de falência da medula óssea, caracterizada por medula hipocelular e pancitopenia periférica. A variante adquirida é, principalmente, mediada por imunidade, envolvendo linfócitos T citotóxicos, citocinas inflamatórias e destruição funcional das células-tronco hematopoéticas. **Objetivo:** Analisar, sistematicamente os fatores epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, prognósticos e mecânicos relacionados à anemia aplástica, com referência à fisiopatologia imune, transplante de células-tronco hematopoéticas, imunossupressão, trombopague, recidiva, evolução clonal e terapia emergente. **Métodos:** As buscas foram realizadas em todo o PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect e Portal CAPES de 2014 a 2024, usando descritores

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina - Turma XIV - Centro Universitário CESMAC, Maceió-AL, Brasil.

<sup>2</sup> Acadêmico do Curso de Medicina - Turma XIV - Centro Universitário CESMAC, Maceió-AL, Brasil.

<sup>3</sup> Professora da Disciplina de Hematologia do Curso de Medicina - Centro Universitário CESMAC, Maceió - AL, Brasil.

DeCS/MeSH em combinação com operadores booleanos. Fluxo de trabalho: Uso dos critérios PICOS, triagem independente por dois revisores, avaliação do risco de viés com base no desenho do estudo e síntese estatística apropriada realizada de forma descritiva. Resultados: Foram identificados 142 registros. Após a remoção de duplicatas, triagem de título/resumo, avaliação do texto completo e aplicação dos critérios de elegibilidade incluídos na síntese qualitativa = 37 estudos. Os achados reforçam que o diagnóstico precisa ser baseado em uma abordagem combinada incluindo hemograma e reticulócitos, aspirado de medula óssea e biópsia e exclusão de causas secundárias com base na gravidade da doença; a escolha do tratamento com TNF é determinada por idade, gravidade, disponibilidade de doador, comorbidades e risco de complicações. Conclusão: O manejo moderno da anemia aplástica deve ser individualizado e baseado em diagnóstico precoce, estratificação de risco (incluindo o uso de modelos prognósticos), suporte transfusional, profilaxia anti-infecciosa (e tratamento quando indicado), transplante conforme apropriado e imunossupressão com incorporação de agonistas do receptor de trombopoietina.

**Palavras-chave:** anemia aplástica; pancitopenia; falência medular; transplante de células-tronco hematopoéticas; eltrombopague; revisão sistemática.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Aplastic anemia is a rare, but potentially fatal, bone marrow failure syndrome characterized by hypocellular marrow and peripheral pancytopenia. The acquired variant is primarily immune-mediated, involving cytotoxic T lymphocytes, inflammatory cytokines, and functional destruction of hematopoietic stem cells. **Objective:** To systematically analyze the epidemiological, pathophysiological, diagnostic, prognostic, and mechanical factors related to aplastic anemia, with reference to immune pathophysiology, hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppression, eltrombopag, relapse, clonal evolution, and emerging therapy. **Methods:** Searches were conducted throughout PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect, and Portal CAPES from 2014 to 2024, using DeCS/MeSH descriptors in combination with Boolean

operators. Workflow: Use of PICOS criteria, independent screening by two reviewers, assessment of risk of bias based on study design, and appropriate descriptive statistical synthesis. Results: 142 records were identified. After removing duplicates, title/abstract screening, full-text evaluation, and application of eligibility criteria, 37 studies were included in the qualitative synthesis. The findings reinforce that diagnosis needs to be based on a combined approach including blood count and reticulocytes, bone marrow aspirate and biopsy, and exclusion of secondary causes based on disease severity; the choice of TNF treatment is determined by age, severity, donor availability, comorbidities, and risk of complications. Conclusion: Modern management of aplastic anemia should be individualized and based on early diagnosis, risk stratification (including the use of prognostic models), transfusion support, anti-infective prophylaxis (and treatment when indicated), transplantation as appropriate, and immunosuppression with the incorporation of thrombopoietin receptor agonists.

**Keywords:** aplastic anemia; pancytopenia; bone marrow failure; hematopoietic stem cell transplantation; eltrombopag; systematic review.

## 1. INTRODUÇÃO

A anemia aplástica é uma síndrome de falência da medula óssea definida como pancitopenia periférica com reticulocitopenia e medula óssea hipocelular, não devido a infiltração neoplásica, fibrose grave ou causas primárias evidentes de redução global das linhagens hematopoiéticas (anemia, trombocitopenia, leucopenia). <sup>1</sup> Embora rara e, portanto, não seja o foco principal deste artigo, é clinicamente importante, pois suas complicações imediatas como infecções, sangramento e anemia sintomática podem impor alta morbidade e mortalidade aos pacientes se o diagnóstico e o suporte terapêutico não forem oportunos. <sup>2</sup>

A fisiopatologia na forma adquirida é principalmente mediada por imunidade. A ativação anormal de linfócitos T, a expansão de clones citotóxicos, a produção e a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a destruição ou supressão funcional de células-tronco hematopoiéticas foram descritas na literatura. A consequência final é a

ausência de produção suficiente de eritrócitos, granulócitos e plaquetas pela medula óssea. <sup>3</sup>

Esta condição pode ser idiopática e associada, além desta forma de anemia aplástica, a drogas, toxinas ambientais, benzeno, radiação ionizante, hepatite (infecção viral), doenças autoimunes(s), gravidez e síndromes hereditárias de falência medular. Assim, exige uma abordagem sistemática e diferenciação de diagnósticos diferenciais, incluindo síndrome mielodisplásica hipoplásica, leucemias, infiltração medular (por exemplo, HPN), anemia megaloblástica, hemoglobinúria paroxística noturna e aplasias constitucionais. <sup>4</sup>

A condução moderna evoluiu de uma abordagem apenas de suporte para uma estratificação baseada em gravidade, idade (via IS), disponibilidade de doador e saúde global associada ao risco infeccioso, risco de sangramento, comorbidades e presença de anormalidades clonais. O transplante alogênico de HSCT ainda é a única terapia potencialmente curativa em pacientes selecionados, enquanto o tratamento imunossupressor com globulina antitimocitária e ciclosporina, com ou sem eltrombopag, é crítico para pacientes que não têm um doador adequado para HSCT alogênico ou que apresentam alto risco de HSCT. <sup>5</sup>

Neste artigo, revisamos sistematicamente a anemia aplástica desde o diagnóstico até o tratamento, com mais detalhes sobre seus mecanismos imunológicos, o papel de linfócitos T e citocinas, evolução clonal, prognóstico, recaída e progressão para síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda ou terapias emergentes.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo**

A revisão empregou uma abordagem sistemática informada pelas recomendações PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). Planejamos este estudo para resumir e responder a uma questão clínica geral relacionada ao diagnóstico, fisiopatologia, estratificação prognóstica e tratamento da anemia aplástica adquirida em

pacientes adultos e pediátricos, com ênfase especial em evidências publicadas nos últimos 10 anos. Cumpre mencionar, que embora o registro prospectivo em plataformas internacionais seja recomendável em revisões sistemáticas, a atual política de elegibilidade do PROSPERO prioriza revisões voltadas à avaliação de intervenções em saúde, conforme descrito nas orientações da própria plataforma ainda não estando disponível para diagnóstico e fisiopatologia. Assim, o presente estudo foi concebido com escopo abrangente, contemplando fisiopatologia imune, critérios diagnósticos, estratificação prognóstica e diferentes modalidades terapêuticas da anemia aplástica adquirida, não se restringindo exclusivamente à análise comparativa de intervenção clínica específica. Por essa razão, o protocolo não foi submetido ao registro no PROSPERO.

## 2.2 Pergunta de pesquisa e critérios PICOS

Questão norteadora: Em pacientes com anemia aplástica adquirida, quais estratégias diagnósticas/prognósticas e terapêuticas são as mais relevantes clinicamente para a confirmação do diagnóstico, estratificação da gravidade, resposta hematológica, sobrevida global, prevenção de recaída e redução da evolução clonal?

<b>Componente</b>	<b>Definição adotada no artigo</b>
<b>P - População</b>	Pacientes adultos ou pediátricos com anemia aplástica adquirida, moderada, grave ou muito grave.
<b>I - Intervenção/exposição</b>	Diagnóstico hematológico e medular; transplante alogênico; imunossupressão com ATG/ciclosporina; eltrombopague; suporte transfusional e anti-infeccioso; terapias emergentes.
<b>C - Comparador</b>	Comparação entre modalidades terapêuticas, tratamento padrão versus terapias combinadas, transplante versus imunossupressão, ou comparação descritiva quando não houver grupo controle.
<b>O - Desfechos</b>	Resposta hematológica, sobrevida global, sobrevida livre de eventos, recaída, refratariedade, infecção, sangramento, evolução clonal para SMD/LMA e toxicidade.
<b>S - Estudos</b>	Ensaio clínico, coortes, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes, consensos e revisões narrativas de alta relevância.

Tabela 1 - Critérios PICOS utilizados para seleção dos estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

## 2.3 Estratégia de busca completa

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO ScienceDirect e Portal CAPES. Quando aplicável, foram consultadas sociedades científicas e literatura cinzenta para orientação. A busca incluiu publicações entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024 em português, inglês e espanhol. A estratégia combinou descritores MeSH/DeCS e termos de texto livre para anemia aplástica.

Base/estratégia	Operadores booleanos utilizados
Estratégia 1	("aplastic anemia" OR "aplastic anaemia" OR "anemia aplástica") AND (diagnosis OR diagnostic OR diagnóstico)
Estratégia 2	("aplastic anemia" OR "bone marrow failure") AND (treatment OR therapy OR management OR therapeutics)
Estratégia 3	("severe aplastic anemia" OR "very severe aplastic anemia") AND (antithymocyte globulin OR cyclosporine OR immunosuppressive therapy)
Estratégia 4	("aplastic anemia") AND (eltrombopag OR thrombopoietin receptor agonist)
Estratégia 5	("aplastic anemia") AND (hematopoietic stem cell transplantation OR bone marrow transplantation OR HSCT)
Estratégia 6	("aplastic anemia") AND (T cells OR cytotoxic T lymphocytes OR cytokines OR interferon gamma OR TNF alpha)
Estratégia 7	("aplastic anemia") AND (clonal evolution OR myelodysplastic syndrome OR acute myeloid leukemia OR relapse)
Estratégia 8	("aplastic anemia") AND (guideline OR consensus OR systematic review OR meta-analysis)

Tabela 2 - Estratégia de busca e operadores booleanos.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos descritores DeCS/MeSH (2026).

## 2.4 Seleção dos estudos e processo de exclusão

Inicialmente, foram identificados 142 registros. Destes, 18 eram duplicatas e foram excluídos antes da triagem, resultando em um total de 124 registros únicos. Cinquenta e dois estudos foram excluídos e não se enquadraram no escopo de anemia aplástica adquirida na triagem de título e resumo. Setenta e dois artigos de texto completo foram avaliados. Destes, 35 foram excluídos após leitura completa por um ou mais dos seguintes motivos: ausência de população ou desfechos verdadeiramente mielodisplásicos (n=8), baixa qualidade do desenho metodológico com dados clínicos inespecíficos (n=7), indisponibilidade de idioma ou de acesso ao texto completo (n=3), duplicação conceitual conforme relatado em uma diretriz mais recente (n=5), foco apenas em relato de caso isolado sem contribuição para a análise de síntese (n=6) e

ausência de medidas de desfecho terapêutico/diagnóstico definidas(n=6). Concluindo, 37 estudos foram incluídos na síntese qualitativa.

## 2.5 Fluxograma PRISMA

<b>IDENTIFICAÇÃO: Registros identificados nas bases de dados e literatura complementar: n = 142</b>
REMOÇÃO DE DUPLICATAS: Registros duplicados removidos: n = 18
TRIAGEM: Registros únicos avaliados por título e resumo: n = 124
EXCLUSÃO NA TRIAGEM: Registros excluídos por irrelevância temática ou escopo inadequado: n = 52
ELEGIBILIDADE: Textos completos avaliados: n = 72
EXCLUSÃO APÓS TEXTO COMPLETO: Estudos excluídos com justificativa: n = 35
<b>INCLUSÃO: Estudos incluídos na síntese qualitativa final: n = 37</b>

Figura 1 - Fluxograma PRISMA textual do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores conforme recomendações PRISMA 2020.

## 2.6 Seleção em pares e resolução de discordâncias

Dois revisores independentes (os dois autores) conduziram a seleção, triando títulos, resumos e textos completos. Divergências foram resolvidas por consenso. Foi elaborado para limitar o viés de seleção, melhorar a reprodutibilidade e aumentar a transparência da inclusão dos estudos.

## 2.7 Avaliação de risco de viés

O risco de viés foi avaliado com base no desenho metodológico de cada estudo. Focamos em domínios que se relacionam à randomização, ocultação da alocação, cegamento, perda de seguimento e seletividade de relato para ensaios clínicos. Avaliamos seleção da população, comparabilidade dos grupos, clareza dos desfechos e acompanhamento para coortes. Para revisões sistemáticas e meta-análises, foram examinadas as características da questão clínica, a abrangência da busca, se a seleção foi duplicada, a avaliação crítica dos estudos e a adequação da síntese. A qualidade metodológica, a tempestividade, a força das recomendações e a transparência do painel foram avaliadas para estudos de diretrizes e declarações de consenso.

## 2.8 Metodologia estatística

Devido à heterogeneidade dos desenhos dos estudos, populações, intervenções e desfechos, não foi realizada meta-análise. A síntese quantitativa foi descritiva, com frequências absolutas e relativas da seleção de estudos, estudos classificados por tipo metodológico, e uma comparação narrativa dos principais desfechos clínicos. Resumimos esses dados de forma narrativa, sem recalcular medidas de efeito agregadas quando os estudos incluídos apresentaram estimativas quantitativas. Essa escolha metodológica nos permite evitar a mistura de pares de populações inadequadas e intervenções variáveis.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1 Caracterização dos estudos incluídos**

A maioria dos 37 estudos retrospectivos incluídos foi de diretrizes, revisões altamente relevantes, coortes e estudos sobre imunossupressão, transplante e agonistas do receptor de trombopoietina. As citações mais comumente investigadas apoiaram o mecanismo imunomediado da anemia aplástica adquirida, a evidência de confirmação morfológica por biópsia de medula óssea e a diferenciação da anemia aplástica da síndrome mielodisplásica hipoplásica e da hemoglobinúria paroxística noturna.

#### **3.2 Tabela comparativa dos estudos incluídos**

Estudo	Desenho	População	Foco	Contribuição principal
Young, 2018	Revisão clínica	Adultos/crianças	Fisiopatologia, diagnóstico e terapia	Doença imunomediada; transplante e IST são eixos centrais.
Killick <i>et al.</i> , 2016	Diretriz	Adultos	Diagnóstico e manejo	Define investigação, gravidade e tratamento por perfil clínico.
Kulasekararaj <i>et al.</i> , 2024	Diretriz BSH	Adultos	Tratamento contemporâneo	IST com ATG/ciclosporina e eltrombopague ou TCTH em cenários selecionados.
Scheinberg <i>et al.</i> , 2024	Consenso Delphi	Grave/muito grave	Condutas práticas	Recomendações para terapia inicial, suporte e manejo subsequente.
Bacigalupo, 2017	Revisão prática	Adquirida	Como tratar	Tratamento individualizado conforme idade, gravidade e doador.
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022	Ensaio/estudo clínico	Grave	Eltrombopague + IST	Melhora de respostas hematológicas em combinação com imunossupressão.
DeZern e Brodsky, 2021	Revisão	Adultos	Manejo clínico	Reforça diagnóstico diferencial e condutas por risco.
Winkler <i>et al.</i> , 2019	Coorte/estudo clínico	Refratária	Eltrombopague	Respostas em refratariedade e discussão sobre evolução clonal.
Townsley <i>et al.</i> , 2014	Revisão	Falência medular	Telomeropatias	Mostra importância de excluir formas hereditárias.
Dufour <i>et al.</i> , 2015	Coorte pediátrica	Pediatria	TCTH	Resultados favoráveis em transplante com seleção adequada.
Illango <i>et al.</i> , 2024	Revisão sistemática/metanálise	Grave	Eltrombopague	Combinação com IST tende a melhorar eficácia terapêutica.
Piekarska <i>et al.</i> , 2024	Revisão de estado da arte	Adultos/pediatria	Tratamento da AA grave	Integra diretrizes recentes e terapias atuais.

Tabela 3 - Síntese comparativa de estudos e documentos-chave incluídos na revisão. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos estudos selecionados (2026).

### 3.3 Classificação de gravidade

A classificação de gravidade é fundamental para o manejo, pois determina a urgência terapêutica e o risco infeccioso, a indicação para transplante ou imunossupressão e a necessidade de suporte intensivo. A anemia aplástica grave manifesta-se classicamente com medula óssea hipocelular e citopenias graves. A neutropenia grave é definida como contagem absoluta de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9/l$  e leva a um maior risco de infecção bacteriana e fúngica invasiva.

Classificação	Celularidade medular	Crítérios periféricos	Implicação clínica
Moderada	Geralmente reduzida, sem critérios completos de gravidade	Citopenias menos profundas	Monitorização, investigação etiológica e decisão individualizada.
Grave	<25% ou 25-50% com baixa hematopoese residual	Pelo menos dois: neutrófilos <500/mm <sup>3</sup> , plaquetas <20.000/mm <sup>3</sup> , reticulócitos baixos	Indicação de tratamento específico urgente.
Muito grave	Crítérios de grave	Neutrófilos <200/mm <sup>3</sup>	Risco infeccioso muito elevado; manejo especializado imediato.

Tabela 4 - Classificação de gravidade da anemia aplástica. Fonte: Adaptado de Killick *et al.* (2016) e Kulasekararaj *et al.* (2024).

## 4. DISCUSSÃO

#### 4.1 Fisiopatologia imune e papel dos linfócitos T

A anemia aplástica adquirida é uma doença na qual o sistema imunológico, de alguma forma, aprende a considerar alvos da hematopoiese como um inimigo. Os principais componentes incluem a proliferação de linfócitos T ativados, particularmente subpopulações citotóxicas autoreativas, que secretam mediadores pró-inflamatórios capazes de desencadear apoptose ou supressão funcional das células-tronco hematopoéticas (HSC). Essa interpretação explica a taxa considerável de resposta de uma grande população de pacientes à imunossupressão com globulina antitimocítica e ciclosporina. <sup>6</sup>

Envolvimento da destruição da medula por linfócitos TCD8+ citotóxicos por mecanismos dependentes de contato célula-a-célula e secreção de citocinas. A ativação crônica dessas células altera o microambiente da medula óssea, reduz a proliferação de células progenitoras e promove pancitopenia. A supressão da hematopoiese está associada à predominância do tipo de resposta Th1, caracterizada pela produção preferencial de interferon-gama e fator de necrose tumoral alfa. <sup>7</sup>

O papel do mecanismo imune agora explica a ligação entre anemia aplástica e clones de hemoglobinúria paroxística noturna. Em outros pacientes, pequenas populações de HPN coexistem com anemia aplástica, o que pode ocorrer porque clones deficientes de GPI escapam do ataque imune devido a apenas perda parcial da expressão. Esses clones podem ser reconhecidos para diagnóstico, prognóstico e terapia. <sup>8</sup>

#### 4.2 Citocinas, microambiente medular e falência hematopoética

Citocinas inflamatórias, incluindo interferon-gama e TNF-alfa, têm um papel significativo na supressão da proliferação de progenitores hematopoéticos. Esses mediadores podem desencadear vias pró-apoptóticas, modificar a expressão de moléculas reguladoras e perder a capacidade de autorrenovação das células-tronco. Isso resulta na substituição gradual do tecido hematopoético por gordura da medula óssea e em uma redução generalizada das três linhagens sanguíneas.

O microambiente da medula óssea também desempenha um papel na manutenção da hematopoiese. Alterações na nicho medular, no(s) componente(s) estromal(is), bem como mudanças na sinalização dos componentes entre as células-tronco e a matriz, podem agravar a insuficiência hematopoética. Embora a injúria imunológica seja o eixo mais amplamente reconhecido na anemia aplástica adquirida (AA), fatores genéticos, telomeropatias e predisposições constitucionais devem levar à consideração em pacientes que são jovens, têm histórico familiar, achados físicos sugestivos dessas condições ou resposta terapêutica atípica. <sup>9</sup>

#### 4.3 Diagnóstico e algoritmo diagnóstico

O diagnóstico não pode ser feito apenas observando o hemograma. Esfregaço periférico e contagem elevada de reticulócitos ao realizar o diagnóstico diferencial para “pancitopenia periférica” não têm especificidade, mas sua confirmação por uma avaliação minuciosa com registros como aspirado de medula óssea, biópsia de medula óssea, excluindo outras causas de citopenia, pode ajudar muito nesse subgrupo de pacientes. A biópsia é especialmente relevante porque mostra hipocelularidade da medula e exclui infiltração neoplásica (condicional às exigências clínicas mínimas), fibrose, leucemia e síndrome mielodisplásica com medula hipocelular. <sup>10</sup>

No estudo complementar, geralmente avaliamos vitamina B12, folato, sorologias, testes de função hepática e renal, marcadores de hemólise, avaliação do clone HPN por citometria de fluxo, cariótipo/citogenética e, quando indicado, síndrome hereditária de falência medular. Excluir anemia de Fanconi, disqueratose congênita e telomeropatias é muito importante antes de indicar transplante ou terapias citotóxicas em crianças, adolescentes e adultos jovens. <sup>11</sup>

#### 4.4 Tratamento: suporte, imunossupressão e transplante

O suporte clínico consiste em transfusões de concentrados de hemácias e plaquetas, dependendo dos sintomas e do risco hemorrágico, na prevenção de aloimunização desde que exista perspectiva de transplante, no manejo de neutropenia febril, na profilaxia antimicrobiana em situações selecionadas e no monitoramento de

sobrecarga de ferro em pacientes que recebem múltiplas transfusões. Embora não seja um tratamento modificador da doença nos piores casos, o cuidado de suporte reduz a mortalidade, enquanto a abordagem final é determinada.

Entre todas as modalidades, o transplante de células-tronco tem o maior potencial de cura, especialmente em pacientes jovens (doador aparentado HLA-idêntico). Ele também pode acarretar riscos de rejeição, infecção, toxicidade decorrente dos regimes preparatórios, infertilidade, doença do enxerto contra o hospedeiro e mortalidade atribuível ao procedimento. Assim, na sua decisão, você deve ter em mente que idade, gravidade, disponibilidade de um doador adequado, tempo decorrido desde o início dos sintomas da doença até a transfusão, bem como a condição clínica, precisam ser ponderados. <sup>12</sup>

Para pacientes sem um doador adequado ou com alto risco para transplante, a terapia imunossupressora com ATG e ciclosporina é a opção padrão de manejo alternativo. A ideia é atenuar o ataque imunológico mediado por linfócitos T, de modo que a hematopoiese residual possa se recuperar. A duração da resposta pode muitas vezes ser prolongada (vários meses) e pode ser impossível determinar precocemente, pois uma resposta inicial não deve ser concluída como fracasso terapêutico definitivo antes que esse período de observação clínica seja atingido. <sup>13</sup>

#### 4.5 Eltrombopague e terapias emergentes

Assim, o eltrombopag (um agonista do receptor de trombopoietina) ampliou as opções de tratamento para anemia aplástica grave. Ele foi inicialmente estudado no contexto de doença refratária, mas cada vez mais passou a ser usado em combinação com imunossupressão como terapia de primeira linha, com estudos mostrando melhora da resposta hematológica ao utilizar essa combinação. Seu mecanismo de ação tem principalmente a função de estimular progenitores hematopoéticos por vias relacionadas ao receptor MPL, o que pode favorecer a recuperação de múltiplas linhagens. <sup>14</sup>

Embora apresente vantagens, o uso de eltrombopag exige uma observação cuidadosa. O acompanhamento, no contexto, entre outros, de hepatotoxicidade, elevada taxa de resposta, duração ideal e possível associação com a evolução clonal em subgrupos ainda precisa ser demonstrado. As novas terapias e as terapias emergentes incluem o desenvolvimento de novos agonistas do receptor de trombopoietina, maior refinamento da transplantação com doadores alternativos, melhoria da profilaxia infecciosa, estratégias de condicionamento menos tóxicas e medicina regenerativa. <sup>15</sup>

#### 4.6 Prognóstico, recaída e refratariedade

O prognóstico é influenciado pela gravidade da neutropenia no momento da apresentação, idade e profundidade da neutropenia, atrasos na iniciação do tratamento, resposta à terapia, disponibilidade de doadores para transplante de células-tronco, presença de infecções graves e desenvolvimento de alterações clonais. Pacientes com contagens de neutrófilos extremamente baixas apresentam risco muito elevado de infecção precoce. Uma resposta hematológica prolongada reduz as necessidades de transfusão e prolonga a sobrevida.

A recaída desenvolvida após, em primeiro lugar, é - a partir da redução ou interrupção da ciclosporina, especialmente rápida. Na maioria das vezes, observa-se uma alteração na imunossupressão ou na resposta ao tratamento, mas quando as recaídas se repetem, é necessária uma reavaliação diagnóstica com avaliação para evolução clonal, PNH e reavaliação para transplante. A refratariedade secundária, por outro lado, exige uma estratégia direcionada, com consideração para possíveis doadores alternativos ou terapias de resgate e ensaios clínicos quando apropriado. <sup>16</sup>

#### 4.7 Mecanismos clonais e evolução para SMD/LMA

O acompanhamento de longo prazo revela numerosas complicações, sendo a mais relevante a evolução clonal. Alterações citogenéticas e/ou mutações somáticas consistentes com a explosão de síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda em alguns pacientes. A avaliação imediata deve ser desencadeada por citopenias

persistentes, displasia progressiva, aumento de blastos, novas anormalidades citogenéticas ou perda de resposta hematológica.<sup>17</sup>

Um desafio clínico importante é diferenciar recuperação hematológica incompleta, recaída imunológica e transformação clonal. Para auxiliar na identificação precoce, o monitoramento com contagens sanguíneas seriadas, avaliação morfológica, citogenética e painéis moleculares (quando disponíveis) é útil. Isso é particularmente importante em pacientes tratados com imunossupressão, naqueles que são refratários ou em qualquer pessoa que necessite de estimulação prolongada da hematopoiese.<sup>18</sup>

#### 4.8 Algoritmo diagnóstico

1. Suspeita clínica: fadiga, palidez, sangramentos, infecções recorrentes ou pancitopenia incidental.
2. Confirmação laboratorial inicial: hemograma completo, reticulócitos, esfregaço periférico e repetição de citopenias.
3. Exclusão de causas reversíveis: deficiência de B12/folato, infecções, drogas, hepatopatias, doenças autoimunes e toxicidade.
4. Avaliação medular: mielograma + biópsia de medula óssea com celularidade, morfologia e exclusão de infiltração/fibrose.
5. Testes complementares: citogenética, clone HPN por citometria, sorologias, função hepatorrenal e investigação hereditária quando indicada.
6. Classificação de gravidade e definição terapêutica: moderada, grave ou muito grave; avaliar idade, doador, comorbidades e risco infeccioso.

Figura 2 - Algoritmo diagnóstico proposto para anemia aplástica. Fonte: Elaborado pelos autores com base na literatura revisada.

#### 4.9 Esquema terapêutico

Perfil do paciente	Conduta preferencial	Observações
Jovem, AA grave/muito grave, doador aparentado HLA-idêntico	TCTH alogênico de primeira linha	Maior potencial curativo; ponderar risco de DECH e toxicidade.
Sem doador aparentado ou maior risco transplantar	ATG + ciclosporina ± eltrombopague	Resposta pode levar meses; monitorar toxicidade e recaída.
Doença moderada sem dependência transfusional grave	Observação ativa ou tratamento individualizado	Monitorar progressão, sintomas e queda de neutrófilos/plaquetas.
Refratária ou recaída	Reavaliar diagnóstico, clone HPN, citogenética; considerar nova IST, TCTH alternativo ou terapia de resgate	Conduta deve ser em centro especializado.
Suspeita de evolução clonal	Mielograma, biópsia, citogenética e painel molecular	Investigar SMD/LMA e redefinir estratégias.

Tabela 5 - Esquema terapêutico proposto conforme perfil clínico.

Fonte: Elaborado pelos autores com base em diretrizes internacionais e revisões recentes.

## 5. CONCLUSÃO

A anemia aplástica é uma doença rara, grave e potencialmente fatal que requer uma abordagem estruturada para confirmar a hipocelularidade da medula óssea, caracterizar a pancitopenia e excluir diagnósticos diferenciais. O mecanismo subjacente da forma adquirida é mediado pelo sistema imunológico, com envolvimento central de linfócitos T citotóxicos, citocinas inflamatórias e supressão das células-tronco hematopoéticas.

Dessa forma, o tratamento deve ser adaptado de acordo com a gravidade, idade, comorbidades, disponibilidade de doador e risco de complicações. O transplante alogênico ainda oferece terapia curativa em um subconjunto de pacientes, enquanto a imunossupressão e/ou ATG com ciclosporina, com ou sem eltrombopague, constituem a base das terapias. O acompanhamento de longo prazo inclui a monitorização de recaída, refratariedade, clone de HPN e evolução clonal para MDS/AML.

A maior limitação nesta revisão é a heterogeneidade dos estudos avaliados, que abrangeu diretrizes, consensos, revisões, coortes e estudos clínicos. Essa diversidade não permite uma meta-análise adequada sem o risco de combinar populações inapropriadas e diferentes intervenções. Além disso, uma pequena parcela da literatura sobre anemia aplástica consiste em doenças raras ou recomendações baseadas em consenso de especialistas. Ainda assim, para próximas pesquisas é extremamente recomendável que as especificidades recentes de estudos clínicos e documentos relevantes de sociedades científicas aumentem a relevância na prática real da síntese.

## REFERÊNCIAS

1. BACIGALUPO, A. **How I treat acquired aplastic anemia.** *Blood*, v. 129, n. 11, p. 1428-1436, 2017.
2. BABUSHOK, D. V. *et al.* **Modified Delphi panel consensus recommendations for management of severe aplastic anemia.** *Blood Advances*, v. 8, n. 15, p. 3946-3960, 2024.

3. British Society for Haematology. **Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia.** 2024
4. DEZERN, A. E.; BRODSKY, R. A. **Clinical management of aplastic anemia.** *Expert Review of Hematology*, v. 14, n. 8, p. 689-700, 2021.
5. DUFOUR, C. *et al.* **Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia.** *British Journal of Haematology*, v. 171, n. 4, p. 585-594, 2015.
6. HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia.** 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
7. ILLANGO, J. *et al.* **A systematic review and meta-analysis of eltrombopag efficacy combined with immunosuppressive drugs in treatment of severe aplastic anemia.** 2024.
8. KILLICK, S. B. *et al.* **Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia.** *British Journal of Haematology*, v. 172, n. 2, p. 187-207, 2016.
9. KULASEKARARAJ, A. G. *et al.* **Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British Society for Haematology guideline.** *British Journal of Haematology*, v. 204, n. 3, p. 784-804, 2024.
10. MARSH, J. C. W. *et al.* **Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia.** *British Journal of Haematology*, v. 147, n. 1, p. 43-70, 2009.
11. NIMMANA, B. K. *et al.* **Aplastic Anemia.** In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025.
12. PEFFAULT DE LATOUR, R. *et al.* **Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia.** *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 1, p. 11-23, 2022.
13. PIEKARSKA, A. *et al.* **The state of the art in the treatment of severe aplastic anemia.** *Frontiers in Immunology*, 2024.
14. SCHEINBERG, P.; YOUNG, N. S. **How I treat acquired aplastic anemia.** *Blood*, v.

120, n. 6, p. 1185-1196, 2012.

15. SCHEINBERG, P. *et al.* **Consensus recommendations for severe aplastic anemia.** *Blood Advances*, v. 8, n. 21, p. 5719-5735, 2024.

16. TOWNSLEY, D. M.; DUMITRIU, B.; YOUNG, N. S. **Bone marrow failure and the telomeropathies.** *Blood*, v. 124, n. 18, p. 2775-2783, 2014.

17. WINKLER, T. *et al.* **Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag.** *Blood*, v. 133, n. 24, p. 2575-2585, 2019.

18. YOUNG, N. S. **Aplastic anemia.** *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 17, p. 1643-1656, 2018.